

Matthias Burghardt und Hermann Theilen

## Wie zuverlässig ist eine Narkose? Verfahren zur Messung der Narkosetiefe bei Operationen

### 1 Historische Aspekte

Ein chirurgischer Eingriff unter Ausschaltung des Bewusstseins und der Schmerzempfindung wird bereits in Genesis II, 21 beschrieben: „Da ließ Gott der Herr einen tiefen Schlaf fallen auf den Menschen und er schlief ein. Und er nahm seiner Rippen eine und schloss die Stätte zu mit Fleisch.“

Die Realität chirurgischer und zahnärztlicher Maßnahmen war jedoch bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts von äußerster Schmerzhaftigkeit gekennzeichnet. Deshalb und auch wegen der in nahezu jedem Falle auftretenden postoperativen Infektionen wurden Operationen nur sehr selten vorgenommen. Insbesondere größere Eingriffe waren extremen Notfallsituationen vorbehalten und die Überlebensrate war gering.

Obwohl die berauschende und analgetische Wirkung von Äther bereits seit dem 16. Jahrhundert bekannt war, fand die Substanz bis ins 19. Jahrhundert keine medizinische Anwendung, sondern wurde überwiegend als „Partydroge“ genutzt. Am 16. Oktober 1846 gelang WILLIAM THOMAS GREEN MORTON in Boston die erste öffentliche Demonstration einer schmerzfreien Operation unter Äthernarkose (Bild 1). Allerdings konnte sich der Patient an viele durchgeführte Maßnahmen explizit erinnern. Danach nahm die Zahl der Operationen sprunghaft zu. Beflügelt durch den Erfolg der Äthernarkose folgten Experimente mit Lachgas, Chloroform und Benzin, die der Atemluft beigemischt wurden, um bei dem Patienten einen schlaf- oder rauschartigen Zustand zu erzielen.

Bereits kurz nach Einführung der Allgemeinanästhesie zur Ausschaltung des Bewusstseins und der Schmerzempfindung

während chirurgischer und zahnärztlicher Eingriffe erschienen die ersten Berichte über Narkosekomplikationen. Dabei handelte es sich überwiegend um Fälle von Überdosierungen, bei denen das Aussetzen der Spontanatmung aufgrund der zu tiefen Narkose häufig zum Tode führte. Vor diesem Hintergrund legte JOHN SNOW bereits im Januar 1847 Tabellen zum Äthergehalt des Atemgases in Abhängigkeit von der Lufttemperatur vor. Er entwickelte einen Inhalator, der durch Steuerung der Temperatur in der Verdampfungskammer und der Beimischung von Raumluft zum Atemgas die Verabreichung einer kalkulierbaren Äthermenge ermöglichte. Empfehlungen zur Dosierung während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose folgten kurz darauf (Bild 2).

Während zu jener Zeit der Vermeidung von Überdosierungen höchste Priorität eingeräumt wurde und bereits eine unzureichende oder lückenhafte Ausschaltung des Bewusstseins während einer Operation als Fortschritt angesehen werden musste, rückte die ungewollte intraoperative Wachheit (Awareness) und die damit verbundene Traumatisierung des Patienten erst allmählich in den Fokus der Forschung. Neben unwillkürlichen oder gezielten Abwehrbewegungen des Patienten dienten vor allem klinische Parameter wie die Weite der Pupillen, die Atmung und die Pulsqualitäten (schnell/langsam, kräftig/schwach) zur Abschätzung der Narkosetiefe. Eine Standardisierung dieses Vorgehens erfolgte 1937 durch ARTHUR ERNEST GUEDEL, der die Tiefe einer Äthernarkose in vier Stadien unterteilte [1]. Die Zuordnung zu einem bestimmten Stadium erfolgte anhand der Atmung, der Pupillenweite, der Aktivität der

*Die größte Angst eines Patienten während einer Operation ist es, den Eingriff bewusst mitzuerleben oder sogar Schmerzen wahrzunehmen. Mit der Möglichkeit, den Menschen während einer Operation gesteuert in die Bewusstlosigkeit zu führen, galt deshalb ein großes Maß der Aufmerksamkeit des Anästhesisten, dieses Trauma zu vermeiden. Anfangs waren zur Beurteilung nur Herzfrequenz- oder Blutdruckanstieg interpretierbar. Mit Entwicklung des EEG sowie fortschreitender Computertechnik wurden in den letzten 10 Jahren prozessierte Parameter aus dem nahezu chaotisch aussehenden EEG abgeleitet – diese erlauben unter Messung der vorliegenden Hirnrindenaktivität Rückschlüsse auf die Narkosetiefe. Dieser Beitrag stellt Möglichkeiten, aber auch Grenzen der Verfahren zur Messung der Narkosetiefe vor. Zudem wird ein Ausblick auf möglicherweise bald anwendbare neue Techniken gegeben.*

*Most patients fear a situation in which they remain aware of ongoing surgery, or even perceive intense pain, despite anaesthesia. Ever since the possibility to perform anaesthesia has existed, great efforts have been invested to eliminate the possibility of such a misfortune. Initially, only clinical signs of awareness, such as an increase in heart rate or blood pressure, could be used to assess the depth of anaesthesia. Since the development of electroencephalography (EEG), and with the advances in computer technologies, a number of processed parameters can be derived from EEGs and are able to minimise the risk of such occurrences. In the present article, the different approaches are described together with potential limitations. In addition, an outlook is presented to identify future technologies able to detect awareness during anaesthesia.*



Bild 1. Durchführung der ersten gelungenen Narkose im Jahr 1846 durch den Zahnarzt WILLIAM MORTON mit Hilfe von Äther in Boston (Gemälde von Ernest Board (1877 – 1934))

vegetativen Reflexe und des allgemeinen Muskeltonus (Bild 3). Das GUEDEL-Schema verlor jedoch rasch seine klinische Relevanz, als Äther in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zunehmend durch modernere Medikamente und Medikamentenkombinationen aus der anästhesiologischen Routine verdrängt wurde.

Weiter erschwert wurde die Abschätzung der Narkosetiefe durch die Einführung von Curare als sogenanntem Muskelrelaxans zur Unterdrückung der muskulären Aktivität während der Narkose und die damit verbundene Reduktion von Abwehrbewegungen. Bei der 1977 von MICHAEL E. TUNSTALL vorgeschlagenen isolierten Unterarmtechnik wird während und nach der Verabreichung des Muskelrelaxans ein Arm mit Hilfe einer Blutdruckmanschette vom Blutkreislauf getrennt. So kann das Medikament in diesem Bereich nicht wirken und der Arm behält damit seine Muskelkraft. Reaktionen auf eine verbale Aufforderung dienen dann als Indikator einer ungenügenden Narkosetiefe [2]. Obwohl die isolierte Unterarmtechnik nur begrenzte Verbreitung fand, kommt sie auch heute noch in bestimmten Situationen zur Anwendung und dient als Vergleichsmethode zur Evaluierung neuerer Verfahren.

Die zunehmende Anwendung der maschinellen Beatmung, die medikamentöse Ausschaltung der Muskelaktivität (durch Curare und andere Muskelrelaxantien) und der Gebrauch von Opioiden (morphinartige Schmerzmittel, die die Pupille verengen) führten in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts dazu, dass keiner der ursprünglichen Bestand-



Bild 2. Nachbau eines Ätherverdampfers der ersten Generation

teile des GUEDEL-Schemas mehr beurteilbar war. Durch den Einsatz sehr schnell wirksamer intravenöser Anästhetika war auch während der Narkoseeinleitung keine Abgrenzung der klassischen Narkosestadien mehr möglich. Daher wurde nach neuen klinischen Parametern zur Abschätzung der Narkosetiefe gesucht. Der 1987 von JOHN M. EVANS beschriebene PRST-Score vereint die klassischen Parameter, die bei Stress reagieren, d. h. Blutdruck (Pressure), Herzfrequenz (Pulse Rate), Schweißsekretion (Sweating) und Tränenproduktion (Tearing) zu einer dimensionslosen Punktzahl zwischen 0 und 8 (Tabelle 1) [3, 4]. Ein Anstieg der Punktzahl auf 3 oder mehr gilt als Zeichen einer zu flachen Narkosetiefe. Dieser Score bildet (unter Adaptation der Grenzwerte an die individuelle Situation) die Grundlage der klinischen Narkoseführung in der modernen anästhesiologischen Routine. Neuere Untersuchungen zeigen dennoch, dass die Möglichkeit einer intraoperativen Wachheit durch dieses Vorgehen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann [5].

## 2 Fakten zur intraoperativen Wachheit

Die Ausschaltung des Bewusstseins durch eine Allgemeinanästhesie ist kein Alles-oder-Nichts-Phänomen, sondern stellt einen kontinuierlichen Prozess dar. Nach JONES werden fünf Stadien der intraoperativen Wahrnehmung (engl. Awareness) unterschieden [6]:

- 1) bewusste Wahrnehmung mit expliziter Erinnerung und Erleben von Schmerz
- 2) bewusste Wahrnehmung mit expliziter Erinnerung, aber ohne Schmerzerlebnis
- 3) bewusste Wahrnehmung, die das Befolgen verbaler Aufforderungen ermöglicht, ohne dass eine explizite Erinnerung resultiert
- 4) unterbewusste Wahrnehmung ohne explizite, aber mit impliziter Erinnerung
- 5) keine Wahrnehmung, keine Erinnerung.

Implizite Erinnerung bezeichnet in diesem Zusammenhang eine rein unterbewusste Wahrnehmung, die nicht berichtet werden kann, während eine explizite Wahrnehmung ein aktives und nacherzählbares Erleben bedeutet.

Die Existenz der Stadien 1 und 2 ist seit historischen Zeiten bekannt und eine große Anzahl von Untersuchungen wurde hierzu durchgeführt. In einer schwedischen Studie, in die zwischen 1997 und 1998 fast 12 000 Patienten eingeschlossen wurden, betrug das Risiko eines solchen

	Atmung	Augenbewegungen	Brechreflex	Pupillengröße	Lidreflex	Conj.-reflex	Cornea-reflex	Sekr.-reflex	Licht-reflex
I									
II		++++							
III	1	++++							
	2								
	3								
	4								
IV									

Bild 3. GUEDEL-Schema zur Abschätzung der Narkosetiefe

Wachzustands 0,15 %. Fünf Patienten (0,04 %) gaben an, dabei Schmerzen gespürt zu haben. Durch gleichzeitige Gabe eines Muskelrelaxans wurde das Risiko einer Awareness beinahe verdoppelt (0,18 % mit Relaxans, 0,10 % ohne Relaxans) [7]. Das ist damit zu erklären, dass Abwehrbewegungen auf Schmerz bereits im Rückenmark initiiert werden, also noch bevor der Patient das Bewusstsein erlangt. Dieses klinische Kriterium wird durch den Einsatz von Muskelrelaxantien ausgeschaltet, sodass eine mögliche Wachheit sehr viel schlechter beurteilbar wird.

Einen weiteren Risikofaktor stellen Situationen dar, in denen gezielt eine möglichst geringe Dosierung der Narkosedikamente angestrebt wird. Dies gilt beispielsweise für Kaiserschnitt-Operationen, da viele gebräuchliche Narkotika über die Plazenta in den kindlichen Kreislauf übertreten und eine Gefahr für das Neugeborene darstellen, sowie für Operationen am offenen Herzen, bei denen die Kreislaufstabilität durch die blutdrucksenkende Nebenwirkung vieler Narkotika beeinträchtigt würde. Letzteres gilt ebenso für Schwerverletzte mit einem hohen Blutverlust –

das Risiko einer ungewollten Wachheit beträgt hier bis zu 43 % [8].

Patienten, die während einer Narkose das Bewusstsein erlangen, empfinden Angst und das Gefühl völliger Hilflosigkeit. Häufig wird ein solcher Zwischenfall als schlimmste Erfahrung des Lebens beschrieben. In der Folge können sich psychische und psychosomatische Symptome wie das ständige Wiedererleben der Ereignisse in Erinnerungen und Albträumen entwickeln. Erfolgt keine zeitnahe Aufarbeitung des Erlebten durch einfühlsame Erklärung des Vorfalls, wenn möglich mit Darlegung der Gründe, die zu der Komplikation geführt haben, und gegebenenfalls psychologischer Unterstützung, kann eine posttraumatische Belastungsstörung mit lang anhaltenden Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen resultieren.

Während eine intraoperative Awareness mit expliziter Erinnerung an das Erlebte vom Patienten zumindest auf Nachfragen kommuniziert werden kann, sind Wachzustände der Stadien 3 und 4 nur mit subtilen Untersuchungsmethoden nachweisbar. Es ist daher von einer hohen Dunkelziffer

Parameter	Veränderung	Bewertung (in Punkten)
Systolischer arterieller Blutdruck	Anstieg um < 15 mmHg	0
	Anstieg um 15–30 mmHg	1
	Anstieg um > 30 mmHg	2
Herzfrequenz	Anstieg um < 15 Schläge/min	0
	Anstieg 15–30 Schläge/min	1
	Anstieg > 30 Schläge/min	2
Schweißsekretion	Haut trocken	0
	Haut feucht	1
	Schweißtropfen sichtbar	2
Tränenfluss	Kein Tränenfluss erkennbar	0
	Tränenfluss im geöffneten Auge	1
	Tränenfluss aus geschlossenem Auge	2

Tabelle 1  
PRST-Score nach EVANS [3]





Bild 4. Ableitung des Oberflächen-EEGs von der Stirn während einer Operation

von Vorfällen dieser Art auszugehen. Obwohl die Datenlage hierzu widersprüchlich ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch durch diese unterbewussten Erinnerungen potenziell lang anhaltende Störungen von Verhalten und Persönlichkeit ausgelöst werden [9].

### 3 Apparatives Monitoring der Narkosetiefe

Vor dem Hintergrund der potenziell verheerenden Folgen eines Wachzustandes während einer Allgemeinanästhesie und in Anbetracht der Erkenntnis, dass auch bei einer kunstgerechten Narkoseführung und in Abwesenheit von Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit einer derartigen Komplikation größer als Null ist, wird nach neuen, möglichst objektiven Methoden zur Messung der Narkosetiefe gesucht. Das Gehirn als Zielorgan der Anästhetikawirkung und damit Entstehungsort der Awareness steht als Angriffspunkt für ein solches Überwachungsverfahren im Mittelpunkt des Interesses.

Obwohl die genauen Prozesse, die zur Ausschaltung des Bewusstseins während einer Vollnarkose führen, bislang nicht vollständig verstanden sind, weisen vorhandene Daten darauf hin, dass die Wirkung der gängigen inhalativen und intravenösen Anästhetika in einer Blockierung der synaptischen Kontakte zwischen Nervenzellen besteht, während die interne Funktion der einzelnen Zellen weitgehend unbeeinflusst bleibt. Auf molekularer Ebene wurden zwei synaptische Zielstrukturen als Wirkort von Anästhetika identifiziert. Beide Strukturen finden sich an einem synaptischen Rezeptor, der auf den natürlich vorkommenden neuronalen Botenstoff Gamma-Aminobuttersäure (GABA) reagiert. GABA ist der wichtigste die Nervenzellaktivität dämpfende Neurotransmitter im Gehirn. GABA-Rezeptoren sind eine ganze Familie von Proteinen, die in der Synapsenmembran der Neuronen liegen; ihre unterschiedliche Verteilung in den einzelnen, nachgewiesenen Subtypen lässt sich in charakteristischer Weise im menschlichen Gehirn darstellen. Grundsätzlich bewirkt eine Veränderung dieser Rezeptoren durch GABA-Einfluss, dass Chlorid, welches im Organismus als natürliches „Spurenelement“ ebenso wie Natrium oder Kalium außer- und innerhalb der Zellen in unterschiedlichen Konzentrationen vorkommt, vermehrt in die Zelle

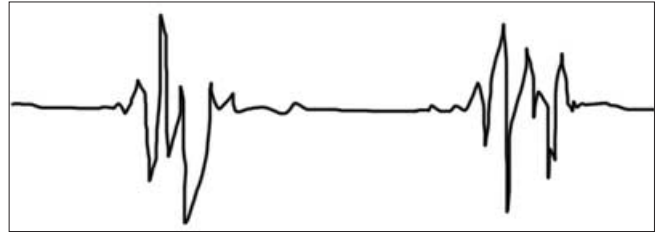


Bild 5. Beispiel eines Burst-Suppression-Musters

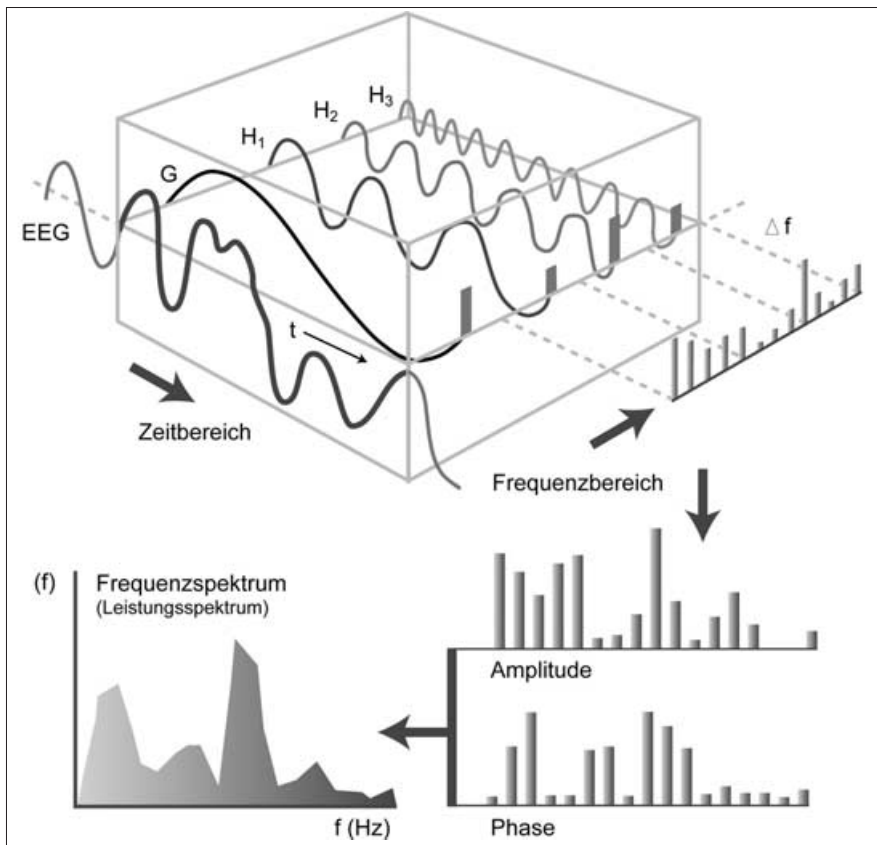
eindringen kann und so die entsprechende Nervenzelle schwerer zu aktivieren bzw. zu erregen ist. Zwei Subtypen dieser Rezeptoren, die nur ca. 20 % aller vorhandenen GABA-Rezeptoren ausmachen, bilden die Zielstrukturen für die Wirkung der Anästhetika. Die Lokalisierung dieser Rezeptoren entspricht annähernd der Verteilung von Neuronen, die gemäß aktuellen Konzepten das neuronale Netz des Bewusstseins bilden, d. h. vornehmlich in Hirnstamm, Thalamus und Hirnrinde (Kortex) zu finden sind.

Durch Anästhetika wird die Wirkung von GABA nicht imitiert, sondern moduliert, d. h. die Wirkung des natürlichen Botenstoffes GABA fällt unter Anwesenheit dieser Pharmaka deutlich stärker aus. Dies führt letztlich zum Bewusstseinsverlust durch Suppression der Nervenzellaktivität. Wo exakt die Anästhetika am GABA-Rezeptor binden, ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Es scheint, dass hier unterschiedliche Bindungsstellen in Abhängigkeit des jeweils verwendeten Anästhetikums existieren. Grundsätzlich kommt es jedoch unter Anwesenheit dieser Pharmaka zu einer starken Dämpfung der neuronalen Aktivität in Thalamus und Großhirn, was eine Narkose, d. h. die gesteuerte Ausschaltung des Bewusstseins, ermöglicht. Eine Beendigung der Zufuhr dieses Medikaments hat zur Folge, dass mit dem Abbau des Anästhetikums die Wirkung nachlässt und die Nervenzelle wieder zu ihrer normalen Aktivität zurückfindet. Dieser Vorgang lässt sich beliebig oft wiederholen, ohne dass die Wirkung nachlässt, wenn auch nicht selten eine Anpassung der Nervenzellen erfolgt, sodass höhere Konzentrationen des Pharmakons notwendig sind, um eine identische Wirkung zu erzielen.

Insbesondere die kortikale Aktivität der Neuronen, die von Hirnstamm und Thalamus entscheidend gesteuert werden, lässt sich durch die Ableitung eines Elektroenzephalogramms (Hirnstromkurve, EEG) messen. Bereits in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden Versuche durchgeführt, den neuronalen Funktionszustand des Gehirns anhand des EEG zu quantifizieren. Da die Interpretation des unverarbeiteten EEG-Signals jedoch profunde Erfahrung voraussetzt, blieb die praktische Umsetzung der Methode lange Zeit unmöglich [10].

### 4 Prozessiertes Spontan-EEG

Es wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, um die durch inhalative und intravenöse Anästhetika induzierten charakteristischen Veränderungen des Spontan-EEG (Bild 4) automatisch zu erkennen, zu quantifizieren und in einer brauchbaren Form zu präsentieren. Durch die zunehmende Verfügbarkeit von leistungsfähiger Rechentechnik gelangen in den 1990er Jahren die ersten praxistauglichen Implementierungen dieses Messprinzips.



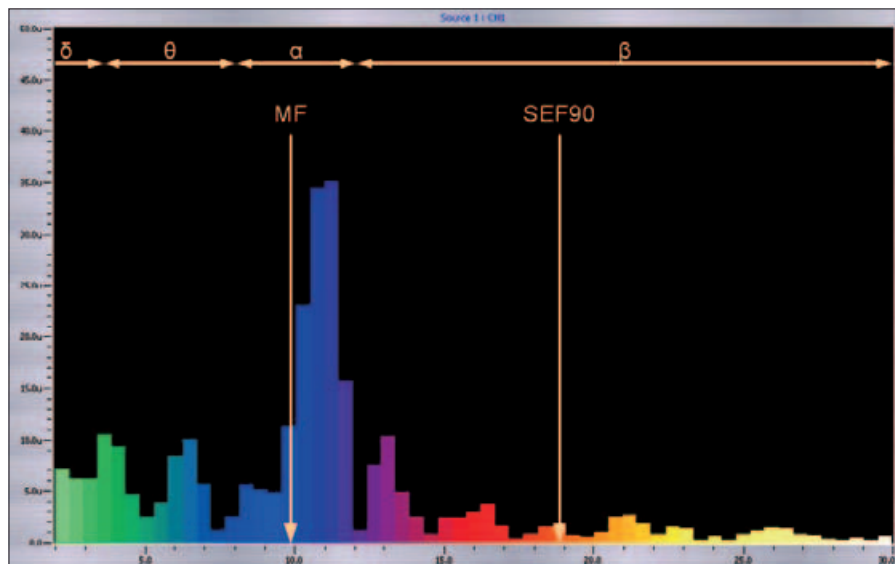


Bild 7. Typisches Leistungsspektrum eines EEGs [13]. Die senkrechten Pfeile zeigen die Medianfrequenz (MF) und die spektrale Eckfrequenz, die 90 % der Gesamtleistung einschließt (SEF90).

Prozesse an der Entstehung des EEG beteiligt sind, so ist im Leistungsspektrum mit der Existenz von zusätzlichen Spektralanteilen zu rechnen, die nicht durch einen realen Schwingungsprozess, sondern durch die Nichtlinearität der Superposition erzeugt werden. Mit Hilfe des Bispektrums, einer Statistik höherer Ordnung, können solche Nichtlinearitäten anhand der Phasenkopplung der Spektralanteile erkannt und metrifiziert werden. Es handelt sich dabei um empirisch ermittelte Parameter, die physiologische Bedeutung des Bispektrums und seiner Frequenzbänder ist bislang nicht hinreichend geklärt. Kritiker der Methode argumentieren, das Bispektrum sei ein unnötig komplizierter Algorithmus zur Erkennung von Alpha-Spindeln, einem EEG-Muster, das aus der Schlafforschung bekannt ist, und auch ohne Statistiken höherer Ordnung detektiert werden kann [15].

Als erste kommerziell verfügbare Implementierung der Narkosetiefemessung auf der Basis des prozessierten EEG wurde 1996 der „Bispektrale Index“ (BIS-Monitor, Fa. Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) eingeführt. Die Narkosetiefe wird angegeben als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100. Der BIS-Wert liegt im wachen Zustand über 90 und fällt mit zunehmender Narkosetiefe. Ein BIS-

Wert von 0 zeigt die völlige Unterdrückung der hirnelektrischen Aktivität an. Der genaue Algorithmus zur Berechnung des BIS ist nicht vollständig offen gelegt. Nach Angaben des Herstellers handelt es sich um eine Kombination mehrerer Messwerte aus dem Zeit- und Frequenzbereich, welche mittels multivariater statistischer Verfahren aus einer größeren Anzahl von Parametern des prozessierten EEG ausgewählt wurden. Ein ähnliches Funktionsprinzip liegt dem „Cerebral State Index“ (Cerebral State Monitor, Fa. Danmeter A/S, Odense, Dänemark) zugrunde. Die Auswahl und Kombination der Subparameter erfolgte hier jedoch mit Hilfe eines adaptiven Neuro-Fuzzy-Inferenzsystems (ANFIS) [16], einem modernen statistischen Verfahren aus dem Bereich der unscharfen Logik.

Einen etwas anderen Ansatz verfolgt der Narcotrend-Monitor (Fa. MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Deutschland), der im Jahr 2000 an der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt wurde. Der Algorithmus geht zurück auf eine bereits 1937 von LOOMIS veröffentlichte Klassifikation des EEG in Abhängigkeit von der Schlafentiefe [17]. Zur Anwendung auf das Narkose-EEG wurde diese Skala erweitert und durch Einführung von Unterstadien verfeinert. Mittels multivariater statistischer Verfahren wurde eine Reihe von quantitativen EEG-Subparametern aus dem Zeit- und Frequenzbereich identifiziert, anhand derer die Übereinstimmung des aktuellen EEG mit Muster-EEGs der einzelnen Stadien und Unterstadien berechnet wird [18]. Anhand der Übereinstimmungswerte erfolgt die Zuordnung zu einem Narkosetiefestadium. Zur einfacheren Handhabung wird in neueren Versionen zusätzlich ein dimensionsloser Index zwischen 0 und 100 angezeigt (Bild 8).

Als weiterer Parameter aus dem Frequenzbereich wurde 2003 die spektrale Entropie eingeführt (M-Entropy-Module, Fa. GE Healthcare, Finnland). Dabei handelt es sich um ein statistisches Maß, das die Kontur des Leistungsspektrums beschreibt. Im wachen Zustand verteilt sich die Schwingungsleistung über einen breiten Spektralbereich, während mit zunehmender Narkosetiefe einzelne Frequenzbänder das Spektrum dominieren. Dieser Effekt wird von der „State Entropy“ erfasst, während die „Response Entropy“ über ein breiteres Frequenzintervall berechnet wird und daher die elektrische Aktivität der Stirnmuskulatur mit einschließt [20]. Letztere soll insbesondere die Wirkung der Schmerzausschaltung abbilden. Die Entropie-Parameter werden kri-

Tabelle 2  
Haupt-Frequenzbänder des spontanen EEG

<b>Bezeichnung</b>	<b>Frequenzintervall</b>
Gamma	30...100 Hz
Beta	12...30 Hz
Alpha	8...12 Hz
Theta	4...8 Hz
Delta	< 3 Hz



tisiert, da sie nur ein Epiphänomen quantifizieren und die physiologischen Vorgänge bei der Entstehung des EEG ignorieren. Insbesondere die Vorstellung, das Vorhandensein von Bewusstsein würde sich als Erhöhung der Komplexität und Irregularität des EEG manifestieren, gilt als unzulässige Vereinfachung [21].

## 5 Akustisch evozierte Potenziale

Neben der Analyse des spontanen EEGs galt das Interesse der Forschung den 1954 entdeckten evozierten Potenzialen (EP). Dabei handelt es sich um einen vorübergehenden Anstieg der elektrischen Hirnaktivität, der durch einen externen Stimulus, z. B. einen Lichtblitz, ein Geräusch oder einen taktilen Hautreiz, ausgelöst wird. Da diese Phänomene eine extrem niedrige Amplitude aufweisen, werden sie von der Spontanaktivität der übrigen Hirnrinde überlagert und sind in einer Einzelmessung nicht nachweisbar. Die Potenzialschwankung nach einer externen Stimulation weist jedoch einen spezifischen Zeitgang auf, dessen Gipfel verschiedene Stationen der Signalübertragung zugeordnet werden können. Wird das Signal mehrerer aufeinander folgender Messungen summiert, verstärken sich die Amplituden der einzelnen EP. Das spontane EEG verhält sich dagegen in Bezug auf die externe Stimulation scheinbar stochastisch. Da Zufallszahlen, die ein und demselben Zufallsprozess entstammen, in ihrer Summe einem konstanten Wert zustreben, kommt es durch Summation des Signals über mehrere Messungen zur Auslöschung des Spontan-EEGs (Bild 9). Mit neueren Methoden auf der Basis der Wavelet-Transformation ist auch die Extraktion von EP aus einer Einzelmessung möglich [22].

Während des physiologischen Schlafs behält der Hörsinn seine normale Aktivität bei und ermöglicht so das Aufwachen bei einer ungewohnten Geräuschwahrnehmung. Dieser als evolutionärer Selektionsvorteil anzusehende Mechanismus wird vermittelt durch eine Verschaltung von Hörzentren im Hirnstamm mit dem aufsteigenden retikulär

aktivierenden System (ARAS), das den Wachheitszustand der gesamten Hirnrinde kontrolliert [24]. Für die Messung der Narkosetiefe sind daher insbesondere durch Geräusche induzierte, sogenannte akustisch evozierte Potenziale von Interesse.

Im zeitlichen Verlauf von akustisch evozierten Potenzialen werden drei Abschnitte unterschieden. Der erste Abschnitt umfasst die ersten 8 ms nach dem auslösenden Klickgeräusch und repräsentiert die Weiterleitung des Signals vom Innenohr über den Hörnerv zum Hirnstamm. Die fünf folgenden Wellen erstrecken sich bis 50 ms und werden erzeugt durch die neuronale Aktivität des Thalamus, des ARAS und des primären auditorischen Kortex, einem auf die Wahrnehmung von Geräuschen spezialisierten Teil der Hirnrinde des Schläfenlappens. Dieser Abschnitt mit mittlerer zeitlicher Latenz wird daher als frühe kortikale Antwort bezeichnet. Die späte kortikale Antwort zwischen 50 ms und 500 ms enthält eine Vielzahl von Wellen mit hoher Amplitude, die wahrscheinlich durch die Einbeziehung ausgedehnter Hirnareale in die weitere Verarbeitung, wie die Zuordnung des Geräusches zu einer Quelle oder die Erkennung von Sprache, entstehen. Während die hirnelektrische Repräsentation dieser komplexen Verarbeitungsschritte bereits an wachen Probanden eine erhebliche Schwankungsbreite aufweist, ist der Ablauf der akustisch evozierten Potenziale während der ersten beiden Abschnitte durch eine auffallende intra- und interindividuelle Stabilität gekennzeichnet. Die sechs Wellen des ersten Abschnitts, die eine subkortikale Weiterleitung des Signals repräsentieren, werden durch die Gabe von Anästhetika nicht messbar beeinflusst. In der frühen kortikalen Antwort hingegen wurden 1983 erstmals Veränderungen der Amplitude und der zeitlichen Latenz der Potenzialschwankungen unter steigenden Konzentrationen des Narkosegases Enflurane nachgewiesen [25]. Dieses Messprinzip wurde seither für eine Reihe von inhalativen und intravenösen Anästhetika validiert und steht heute in mehreren kommerziellen Lösungen zur Verfügung (Bild 9).

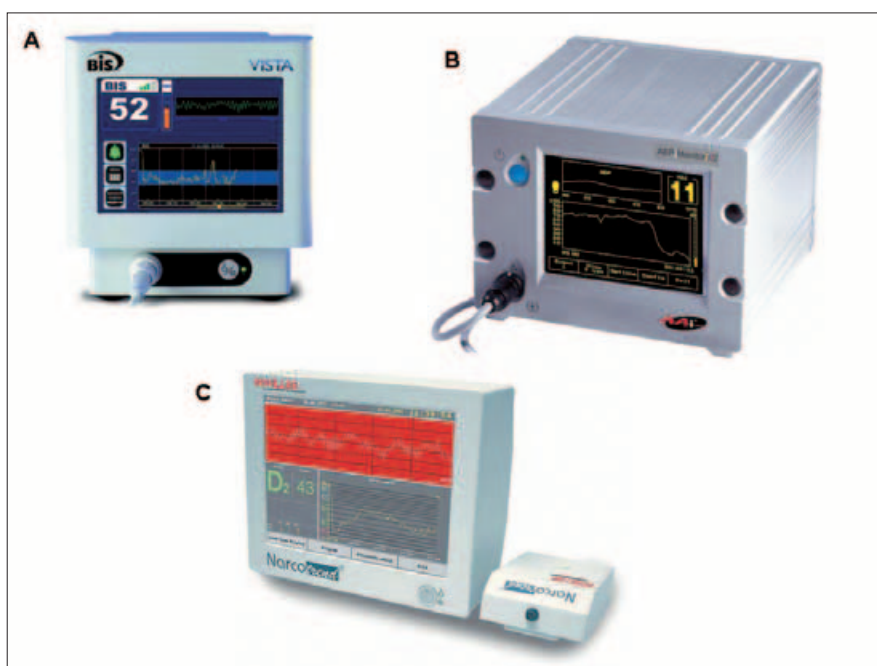


Bild 8. A) BIS-Monitor (Fa. Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) [20]), B) AEP-Monitor (AEP Monitor/2, Fa. Danmeter A/S, Odense, Dänemark [27]), C) Narcotrend-Monitor (Fa. MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Deutschland)

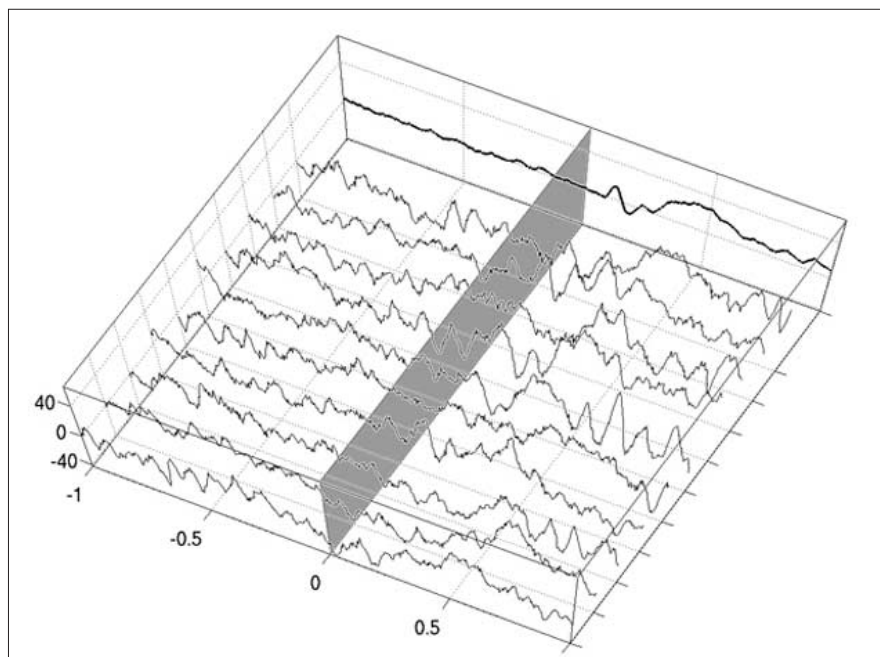


Bild 9. Darstellung der Entstehung eines evozierten Potenzials (EP), hier ausgelöst durch Lichtblitze zum Zeitpunkt 0 s. Dieses Bild zeigt die Aufsummation von 10 EEG-Wellen, die unter einem in gleich bleibendem zeitlichem Abstand dargebotenen visuellen Reizen zeitgleich abgeleitet wurden. Zufällige EEG-Wellen eliminieren sich deshalb, die immer gleich bleibenden visuell provozierten Wellen summieren sich auf und werden sichtbar [24].

## 6 Ausblick

Die bisher beschriebenen Verfahren auf der Grundlage des spontanen oder stimulierten EEG beschreiben den neuronalen Aktivitätszustand der Hirnrinde und damit in erster Linie das Ausmaß der Bewusstseinsausschaltung, während die neuronalen Prozesse im Rahmen der Schmerzwahrnehmung in tiefer gelegenen Abschnitten des Gehirns lokalisiert sind. Informationen über eine Gewebeschädigung erreichen über das Rückenmark den Hirnstamm. Nur ein Teil der Nervenfasern wird von dort zur Hirnrinde verschaltet und vermittelt so die bewusste Wahrnehmung und Lokalisation des Schmerzes. Die Mehrzahl der von Schmerzrezeptoren ausgehenden Fasern verteilt sich über eine Reihe von Nervenzentren im Hirnstamm und löst eine vegetative, unbewusst ablaufende Begleitreaktion aus [27]. Diese wird vermittelt durch das autonome Nervensystem, welches über ein fein abgestimmtes Netz von Sensoren und Effektoren sämtliche unbewusst ablaufenden Körperfunktionen wie zum Beispiel Atmung, Herzschlag und Pupillenweite kontrolliert. Das autonome Nervensystem unterteilt sich in einen aktivierenden Teil (Sympathikus), der den Organismus auf kurzfristige physische Anforderungen (Kampf, Flucht) vorbereitet, und einen trophotropen Anteil (Parasympathikus), der Ernährung und Regeneration dient. Die schmerzbedingte Sympathikusaktivierung äußert sich als Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz und Zunahme der Schweißsekretion. Diese Veränderungen sind auch die Grundlage der bereits beschriebenen Narkoseführung anhand klinischer Zeichen, z. B. des PRST-Score. Die objektive Quantifizierung der Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus ist momentan Gegenstand der Forschung.

Als Erfolg versprechender Ansatz gilt die Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Dabei handelt es sich um feine Schwankungen, die die Herzfrequenz ständig um einen Mittelwert herum ausführt. An der Entstehung dieser Variabilität ist eine Reihe von Schrittmachern beteiligt, die unter der Kontrolle des autonomen Nervensystems stehen. Das bisher am besten untersuchte Phänomen dieser Art ist die

respiratorische Sinusarrhythmie, eine Schwankung der Herzfrequenz im Takt der Atmung. Dabei kommt es durch die Aktivierung von Druck- oder Dehnungssensoren in der Lunge kurz nach Beginn der Einatmung zur vorübergehenden Dämpfung der Parasympathikus-Aktivität. Das dadurch resultierende Übergewicht des Sympathikus führt zur Beschleunigung der Herzfrequenz, die mit Beginn der Ausatmung wieder abnimmt. Ist die Balance des autonomen Nervensystems bereits im Grundzustand weit in Richtung Sympathikus verschoben, fällt das Ausmaß dieses Effekts entsprechend geringer aus. Die Amplitude dieser Schwankung ist damit ein quantitatives Maß der basalen Aktivität des Parasympathikus.

Neben der respiratorischen Sinusarrhythmie sind weitere langsamere Schwankungen der Herzfrequenz bekannt, deren Entstehung nicht vollständig geklärt ist. Bisherige Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die medikamentöse Blockade sowohl des Sympathikus als auch des Parasympathikus zur Reduktion dieser niederfrequenten Aktivität führt [28]. Es liegt daher nahe, spektralanalytische Methoden zur Trennung dieser Prozesse anzuwenden. Im Gegensatz zum EEG, bei dem der Verlauf des Potenzials als Funktion der Zeit analysiert wird, handelt es sich beim Herzschlag nicht um einen zeitkontinuierlichen, beliebig abtastbaren Parameter, sondern um einen stochastischen Punktprozess. Die vielfach durchgeführte Anwendung der diskreten FOURIER-Transformation ist unter diesen Bedingungen nicht valide [29].

Vor diesem Hintergrund wird in der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden ein Algorithmus auf der Basis der kontinuierlichen Wavelet-Transformation zur mathematisch validen Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität entwickelt [30]. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl die Ausschaltung der Schmerzwahrnehmung durch ein intravenös verabreichtes Opioid als auch die Blockade des Sympathikuseinflusses auf das Herz durch eine rückenmarknahe Regionalanästhesie mit dieser Methode überwacht werden können [31].



## 7 Zusammenfassung

Grundsätzlich werden zur Messung der Narkosetiefe während operativer Eingriffe zwei Ansätze unterschieden, um eine ungewollte intraoperative Wachheit ausschließen zu können:

- 1) die Überwachung des autonomen Nervensystems (Sympathikus, Parasympathikus) durch klinische Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Schweißproduktion) oder aus diesen Parametern abgeleiteten mathematisch prozessierten Messgrößen,
- 2) die Messung der Aktivität der Zellen in der Hirnrinde mittels EEG und entsprechend mathematisch prozessierter Ableitgrößen.

Bisher konnte damit aber noch keine eindeutige Reduktion der Awarenessperioden nachgewiesen werden. Dies mag jedoch durchaus auch eine Frage der Statistik sein, da bei der niedrigen Anzahl intraoperativer Wachphasen eine Patientenzahl von weit mehr als 20 000 Patienten untersucht werden muss, um einen eindeutigen Vorteil bzw. Wirksamkeit der Methoden zu erkennen. Es sollte nicht vergessen werden, dass zum einen die Wahrscheinlichkeit, ein solches Desaster als Patient zu erleiden, sehr niedrig bleibt. Zum anderen können die Operationen mit einem – durch Erkennung dieser Wachphasen – besonders hohen Gefahropotenzial eigentlich auch nicht anders durchgeführt werden. Dies gilt umso mehr für Notfalleingriffe, weil die Veränderung der Narkoseführung sonst aufgrund von Komplikationen im Herz-Kreislauf- oder Atmungssystem zu einer wesentlich höheren Sterblichkeit führen könnte.

## Literatur

- [1] Guedel, A.: Inhalation anesthesia: a fundamental guide. 1937
- [2] Tunstall, M. E.: Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. In: *Br Med J* (1977) 1, S. 1321
- [3] Evans, J.: Clinical signs and autonomic responses, Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia. London: Butterworths, 1987. S. 18 – 34
- [4] Evans, J. M.; Bithell, J. F.; Vlachonikolis, I. G.: Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. In: *Br J Anaesth* 59 (1987), S. 1346 – 1355
- [5] Daunderer, M.; Schwender, D.: Depth of anesthesia, awareness and EEG. In: *Anaesthesist* 50 (2001), S. 231 – 241
- [6] Jones, J. G.: Perception and memory during general anaesthesia. In: *Br J Anaesth* 73 (1994), S. 31 – 37
- [7] Sandin, R. H.; Enlund, G.; Samuelsson, P.; Lennmarken, C.: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. In: *Lancet* 355 (2000), S. 707 – 711
- [8] Bogetz, M. S.; Katz, J. A.: Recall of surgery for major trauma. In: *Anesthesiology* 61 (1984), S. 6 – 9
- [9] Bailey, A. R.; Jones, J. G.: Patients' memories of events during general anaesthesia. In: *Anaesthesia* 52 (1997), S. 460 – 476
- [10] Robson, J. G.: Measurement of depth of anaesthesia. In: *Br J Anaesth* 41 (1969), S. 785 – 788
- [11] Rampil, I. J.; Weiskopf, R. B.; Brown, J. G.; Eger, E. I.; Johnson, B. H.; Holmes, M. A.; Donegan, J. H.: 1653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. In: *Anesthesiology* 69 (1988), S. 298 – 302
- [12] Rampil, I. J.; Sasse, F. J.; Smith, N. T.; Hoff, B. H.; Flemming, D. C.: Spectral Edge Frequency – A New Correlate of Anesthetic Depth. In: *Anesthesiology* 53 (1980) 3, Supplement S. 12
- [13] CyberEvolution, BioExplorer, [www.cyberevolution.com](http://www.cyberevolution.com), 2005
- [14] Herrmann, W.; Fichte, K.; Kubicki, S.: Mathematische Rationale für die klinischen EEG-Frequenzbänder. 1. Faktorenanalyse mit EEG-Powerspektralschätzungen zur Definition von Frequenzbändern. In: *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroencephalographie Elektromyographie und Verwandte Gebiete* 9 (1978), S. 146 – 154
- [15] Miller, A.; Sleight, J. W.; Barnard, J.; Steyn-Ross, D. A.: Does bispectral analysis of the electroencephalogram add anything but complexity? In: *Br J Anaesth* 92 (2004), S. 8 – 13
- [16] Rodriguez, B. E.; Jensen, E. W.; Martinez, P.; Litvan, H.; Struys, M. M.: Definition Of A New Index For Depth Of Anesthesia Using EEG Sub-Parameters Combined By Fuzzy Logic. Abstract. 7th EuroSIVA Meeting, Lissabon, 2004
- [17] Loomis, A.; Harvey, E.; Hobart, G.: Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. In: *J Exp Psychol* 21 (1937), S. 127 – 144
- [18] Schultz, B.; Kreuer, S.; Wilhelm, W.; Grouven, U.; Schultz, A.: Der Narcotrend®-Monitor. In: *Der Anaesthesist* 52 (2003), S. 1143 – 1148
- [19] Aspect Medical Systems, BISeducation.com, <http://www.biseducation.com>, 2005
- [20] Bein, B.: Entropy. In: *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20 (2006), S. 101 – 109
- [21] Jäntti, V.; Alahuhta, S.: Spectral entropy – what has it to do with anaesthesia, and the EEG? In: *Br J Anaesth* 93 (2004), S. 150 – 151; author reply 151 – 152
- [22] Quian Quiroga, R.: Obtaining single stimulus evoked potentials with wavelet denoising. In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 145 (2000), S. 278 – 292
- [23] Quiroga, R. Q.: EEG, ERP and single cell recordings database. <http://www.vis.caltech.edu/~rodrri/data.htm>, 2007
- [24] Erwin, R.; Buchwald, J. S.: Midlatency auditory evoked responses: differential effects of sleep in the human. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65 (1986), S. 383 – 392
- [25] Thornton, C.; Catley, D. M.; Jordan, C.; Lehane, J. R.; Royston, D.; Jones, J. G.: Enflurane anaesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked response in man. In: *Br J Anaesth* 55 (1983), S. 479 – 486
- [26] Danmeter A/S, AEP Monitor/2, <http://www.danmeter.dk/products/neuromonitoring/aepmonitor2/index.html>, 2006
- [27] Weiss, N.; Lawson, H. C.; Greenspan, J. D.: Studies of the human ascending pain pathways. In: *Thalamus Relat Syst* (2005) 3/1, S. 71 – 86
- [28] Akselrod, S.; Gordon, D.; Ubel, F. A.; Shannon, D. C.; Berger, A. C.; Cohen, R. J.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. In: *Science* 213 (1981), S. 220 – 222
- [29] DeBoer, R. W.; Karemaker, J. M.; Strackee, J.: Comparing spectra of a series of point events particularly for heart rate variability data. In: *IEEE Trans Biomed Eng* 31 (1984), S. 384 – 387
- [30] Burghardt, M.; Heller, A. R.: Patent offengelegt: DE 10 2005 0047 963.6 A1 2006.08.37
- [31] Burghardt, M.; Heller, A. R.: Complex Continuous Wavelet Transform for Quantification of Neuraxial Sympathetic Blockade by Thoracic Epidural Analgesia. In: *Biomedical Engineering* 50 (2005), Suppl 1, S. 1503 – 1504

Manuskripteingang: 5.10.2007  
Angenommen am: 18.12.2007



**Burghardt, Matthias**  
Dr. med.

Studium Humanmedizin von 1996 bis 2003 an der TU Dresden ♦ 2006 Promotion zum Dr. med. ♦ seit 2003 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden



**Theilen, Hermann**  
PD Dr. med. habil.

Studium Humanmedizin von 1982 bis 1988 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn ♦ 1989 Promotion zum Dr. med. ♦ 2003 Habilitation zum Dr. med. habil. ♦ seit 2004 Privatdozent am Institut für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden